



Discordancia de defectos congénitos en recién nacidos de embarazos múltiples en el Instituto Nacional de Perinatología

Arely López-Uriarte,* Mónica Aguinaga-Ríos‡

* Alumna del Curso de Postgrado de Alta Especialidad en Genética Perinatal. Generación 2012.

‡ Profesor Titular del Curso de Postgrado de Alta Especialidad en Genética Perinatal.

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

RESUMEN

Introducción: Los embarazos gemelares representan menos del 3% de los recién nacidos; sin embargo, constituyen el 12% de las muertes perinatales. Presentan una alta frecuencia de complicaciones que se clasifican en: propias del embarazo gemelar, defectos congénitos aislados y anomalías cromosómicas. **Material y métodos:** Se revisaron los expedientes clínicos de los recién nacidos en embarazos múltiples que recibieron interconsulta por el Departamento de Genética del INPer de enero de 2009 a septiembre de 2011. Se incluyeron 76 casos; 56 fueron de embarazos dobles y 20 de triples. **Resultados:** Se registraron 619 recién nacidos de embarazos múltiples; 76 fueron valorados por genética, lo que corresponde al 12.2% de los embarazos múltiples con defectos, los cuales fueron: a) En los gemelares dobles: tres deformaciones, siete interrupciones, nueve malformaciones, 10 anomalías propias de gemelos (dos fetos acárdicos), cuatro síndromes (Holt-Oram y espectro facio-aurículo-vertebral y dos con síndrome de Down), tres defectos menores y 20 recién nacidos sanos. b) En los triples: una deformación, una malformación, tres síndromes (Walker-Warburg, Goldenhar y Down), tres anomalías propias de gemelos (toracoonfalópagos) y un síndrome de Down, tres con defectos menores y nueve recién nacidos sanos. **Conclusiones:** Los defectos congénitos encontrados en este estudio son similares a lo reportado en la literatura mundial. Observamos discordancia en presentación y severidad en defectos congénitos de todos los gemelos, siendo mayor en los monocoriales. Varios procesos durante la división de un óvulo fertilizado pueden predisponer al desarrollo de una anomalía congénita, o bien presentarse como resultado de una alteración en la placenta.

Palabras clave: Defectos congénitos, embarazo gemelar, discordancia.

ABSTRACT

Introduction: Twin pregnancies represent less than 3% of newborns and up to 12% of perinatal deaths, with a high frequency of complications such as: characteristic of twin pregnancy, isolated birth defects and chromosomal abnormalities. **Materials and methods:** We reviewed the clinical records of newborns from multiple pregnancies evaluated by the Genetics Department at INPer between January 2009 and September 2011. We included 76 cases, 56 were twin pregnancies and 20 triplets. **Results:** There were 619 infants of multiple pregnancies, 76 were assessed by a geneticist, corresponding to 12.2% of multiple pregnancies with congenital defects, which were: a) In twins: three deformations, seven disruptions, nine birth defects, 10 defects characteristic of multiple gestation (two acardic fetuses), four syndromes (Holt-Oram and oculo auriculo vertebral spectrum and two Down syndrome), three minor defects and 20 healthy neonates. b) In triplets: one deformation, one malformation, three syndromes (Walker-Warburg, Goldenhar and Down), three defects of twins (thoracopagus), three minor defects and nine healthy neonates. **Conclusions:** Birth defects found in this study are similar to those reported in the world literature. We observed discordance in the presence and severity of congenital defects in all the twins studied, this observation was higher in monochorionic pairs. Several processes in the division of a fertilized egg may predispose to the development of a congenital abnormality, or it can result as an alteration in the placenta.

Key words: Birth defects, twins, discordant.

INTRODUCCIÓN

En México hay alrededor de 2.7 millones de nacimientos al año; uno de cada 90 son embarazos gemelares. En el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer) nacen en promedio 200 gemelos por año.¹

A pesar de que los embarazos gemelares representan menos del 3% de los recién nacidos, constituyen el 12% de las muertes perinatales, lo que pone de manifiesto que las complicaciones en estas gestaciones son más frecuentes que en los embarazos únicos. Éstas pueden ser de diferentes tipos:

- a) Propias de gemelos: restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), prematuridad, muerte fetal, problemas de placentación y de inserción del cordón umbilical. Ciertos defectos sólo se observan en monocigotos (MZ), pues, además del fenómeno de gemelaridad, pueden ocurrir errores en la separación de los embriones, presentándose gemelos fusionados, *fetus in fetu* y feto papiráceo. El riesgo de que un embarazo gemelar termine en aborto es tres veces mayor que en una gestación única. La mortalidad perinatal en gemelos es aproximadamente cinco veces mayor que en embarazos únicos, siendo mayor en los monocoriales (5%) que en los bicoriales (2%), principalmente debido a complicaciones por prematuridad.^{2,3} La probabilidad de parto espontáneo entre las semanas 24 y 32 es de 1% para los embarazos únicos, 5% para los bicoriales y 10% en los monocoriales. En embarazos únicos la prevalencia de recién nacidos con un peso al nacer debajo de la percentila 5 es del 5%, en comparación con los bicoriales que es del 20% y en los monocoriales del 30%. La probabilidad de que ambos gemelos estén afectados con RCIU es de 2% para los bicoriales y 8% en los monocoriales.⁴
- b) Defectos congénitos: pueden clasificarse según el mecanismo de formación en malformaciones, deformaciones o disrupciones. En los MZ existe 10 veces más riesgo de defectos en la relación con la población general y con los gemelos dicigotos (DZ).⁵
- c) Anomalías cromosómicas: el riesgo para aneuploidías en DZ es dos veces más que para embarazos únicos, según la edad materna. En los MZ el riesgo es el mismo que para los únicos, y en la gran mayoría de los casos ambos fetos están afectados.⁶

Además de estos riesgos para los gemelos, existe una mayor prevalencia de complicaciones maternas, principalmente de preeclampsia, la cual se observa de cuatro a 10 veces más en embarazos gemelares.⁷

Es habitual considerar que los MZ son *idénticos* en su material genético y ambiente *in utero*; sin embargo, se han observado casos de MZ discordantes ya sea en la presencia de la enfermedad a la que denominamos fenotipo o en la gravedad de la misma.⁸ Diversas teorías han sido propuestas para explicar esta discordancia: errores en la segregación del material genético, alteraciones en la impronta, inactivación o expresión de algunos genes, inactivación desigual del cromosoma X y distribución asimétrica del citoplasma del óvulo durante la primera división meiótica.^{9,10}

Los gemelos se clasifican de acuerdo a su cigocidad en: Dicigotos (66%) y monocigotos (33%); estos últimos presentan diferentes tipos de placentación de acuerdo al tiempo en el que se presente la división: a) 0 a 3 días: Dicorial diamniótico (25 a 30%), b) 4 a 9 días: Monocorial diamniótico (70 a 75%) y c) > 9 días: Monocorial monoamniótico (1 a 2%).¹¹

OBJETIVOS

Describir la discordancia en presencia (fenotipo) o severidad de los defectos congénitos encontrados en recién nacidos de embarazo múltiples y proponer mecanismos para su formación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, observacional y retrospectivo de los casos de embarazos múltiples, que fueron motivo de interconsulta por el Departamento de Genética del INPer de enero de 2009 a septiembre de 2011.

Las variables analizadas fueron: edad de la madre, número de gestas, patología materna asociada, embarazo espontáneo o mediante técnica de reproducción asistida (TRA), peso al nacer y edad gestacional de los gemelos. La corionicidad fue confirmada con la histopatología de la placenta.

La descripción física de los neonatos u óbitos se realizó por un médico genetista. Los defectos congénitos encontrados se clasificaron en menores y mayores

(deformación, disrupción, malformación propia de gemelos o síndrome).

RESULTADOS

Se registraron 619 recién nacidos de embarazos dobles y triples durante el periodo de estudio. De ellos, 81 (13%) recién nacidos fueron valorados por genética por presentar algún defecto congénito. Se eliminaron cinco casos por no contar con la información completa. De los 76 restantes, 56 fueron producto de embarazo doble y 20 de triple (un par de gemelos fusionados se contó como uno).

La edad promedio de las madres fue de 29 años para los embarazos dobles y triples espontáneos, y de 37 y 36 años para los dobles y triples obtenidos mediante TRA. Fueron primigestas 14/28 (50%) con embarazo doble y 4/7 (57.1%) con embarazo triple. Hubo 10 (35.7%) pacientes secundigestas para embarazo doble y 2 (28.5%) para triple. En total se encontraron 4 (14.3%) pacientes con embarazo gemelar doble y 1 (14.2%) con triple y con más de dos gestaciones.

Las pacientes presentaron las siguientes patologías: infertilidad primaria: cinco (6.6%), preeclampsia severa: cinco (6.6%), diabetes gestacional: dos (2.6%), diabetes pregestacional: uno (1.3%), alteración de la función tiroidea: dos (2.6%) y púrpura trombocitopénica: tres (3.9%).

En 22/28 (78.5%) de los embarazos dobles y 2/7 (28.5%) de los triples, la concepción fue espontánea. Se empleó alguna TRA en 6/28 (21.3%) de los embarazos dobles y en 5/7 (71.3%) de los triples.

La corionicidad de los gemelos fue: bicorial biamniótico 13/28 (46.4%), monocorial biamniótico 8/28 (28.5%) y monocorial monoamniótico 7/28 (25%). En los siete triples se presentaron cinco (71.4%) casos tricoriónicos triamnióticos, un (14.2%) bicorial biamniótico y un (14.2%) monocorial triamniótico.

La edad gestacional de los gemelos al nacimiento fue: en embarazos dobles 28 (50%) prematuros, 12 (21.4%) prematuros tardíos, cinco (8.9%) prematuros extremos y 11 (19.6%) de término. En los pacientes de embarazos triples: 17 (85%) prematuros y tres (15%) prematuros tardíos.

En 50 (65.7%) pacientes se encontró un peso adecuado para la edad gestacional (AEG) y 20 (26.3%) se clasificaron como pequeños para la edad gestacional (PEG).¹² En los dobles, fueron más frecuentes los AEG en los tres grupos de corionicidad; en los

embarazos triples, se observó mayor frecuencia de recién nacidos PEG en los tricoriales triamnióticos.

En los embarazos dobles, 29 (51.7%) recién nacidos fueron femeninos, 26 (46.4%) masculinos y 1 (1.7%) paciente presentó genitales externos indiferenciados. En los triples, siete recién nacidos (35%) fueron del sexo femenino y 13 (65%) masculino.

En los embarazos dobles se presentaron cinco muertes fetales (8.9%), dos correspondieron a fetos acárdicos y en ambos casos sus gemelos fueron sanos. En las otras tres defunciones, las causas fueron: síndrome de transfusión feto-feto, infección intrauterina y en un caso no se determinó.

Hubo tres muertes neonatales tempranas (MNT) en uno de los trillizos de los embarazos triples, dos en los tricoriales triamnióticos; un paciente con diagnóstico de síndrome de Walker-Warburg, otro con diagnóstico de síndrome de Goldenhar; y uno en el bicorial biamniótico con gemelos toracoonfalópagos.

Los defectos congénitos observados se describen a continuación:

1) Embarazos dobles:

- Bicoriales biamnióticos: se valoraron 13 pares de gemelos; de ellos, 15 (57.6%) recién nacidos presentaron defectos mayores; en 10 casos los gemelos fueron sanos. Un paciente (3.8%) presentó hemangioma en la rótula derecha.
- Monocoriales biamnióticos: se valoraron ocho pares de gemelos, de los cuales 11 (68.7%) pacientes presentaron defectos mayores. En cuatro casos los gemelos fueron sanos. Un caso (6.2%) presentó criptorquidia derecha. En tres pacientes (18.7%) se presentó muerte fetal, en dos (12.5%) se diagnosticó RCIU y el otro fue sano.
- Monocoriales monoamnióticos: se valoraron siete pares de gemelos; de los cuales, siete (50%) recién nacidos presentaron defectos mayores, en 6 casos, los gemelos fueron sanos y en un caso, el gemelo A presentó onfalocely y hernia inguinal y el gemelo B hernia inguinal.

2) Embarazos triples:

- Tricoriales triamnióticos: se valoraron cinco embarazos, cuatro (26.6%) recién nacidos presentaron defectos mayores, en tres se integró un

síndrome genético y uno presentó RCIU. Hubo tres casos con defectos menores caracterizados por: hiperelasticidad cutánea y articular, manchas mongólicas múltiples y nevo de Ito.

- Bicorial biamniótico, un solo embarazo con gemelos toracoconfalópagos, el trillizo tres fue sano.
- Monocorial triamniótico, un solo embarazo, los tres recién nacidos presentaron diferen-

tes defectos mayores: a) dolicocefalia con retromicrognatia, b) RCIU y c) comunicación interventricular, aurícula izquierda dilatada y RCIU.

En los *cuadros I y II* se describen los defectos congénitos de acuerdo a su clasificación y corionicidad de los gemelos.

Cuadro I. Clasificación de los defectos congénitos de acuerdo a la corionicidad en recién nacidos de embarazos dobles.

| Corionicidad | Mayor Deformación | Disrupción | Malformación | Propia de gemelos | Síndrome | Menor | Sanos |
|-------------------------------|------------------------|---|--|-------------------|-----------|---------------------------|-------|
| Bicorial biamniótica (26) | Displasia de cadera | Calcificaciones en tálamos y estriado | Microtia III derecha | RCIU (3) | Holt-Oram | Hemangioma rótula derecha | 10 |
| | Hiperlaxitud articular | Agenesia renal derecha, insuficiencia tricuspídea | Poliquistosis renal, dismorfias faciales, RCIU | | EFAV | | |
| | | Microcefalia | Hemangioma en mano derecha, microsomía hemifacial | | Down (2) | | |
| Monocorial biamniótica (16) | Plagiocefalia, RCIU | Quiste paraventricular izquierdo | Cardiopatía congénita | Muerte fetal* (3) | 0 | Criptorquidia derecha | 4 |
| | | Quistes intraventriculares derechos (2) | CIV, coartación de aorta | RCIU (2) | | | |
| Monocorial monoamniótica (14) | 0 | Cordón umbilical corto | Onfalocele Onfalocele, hernias inguinales PCA, dilatación AI RCIU, hipertrofia de clítoris, hernia umbilical Craneorraquisquisis PH central, ausencia de pulgar izquierdo, muñeca con desviación radial | Acardia (2) | 0 | Hernia inguinal | 6 |
| Total 56 pacientes | 3 | 7 | 9 | 10 | 4 | 3 | 20 |

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. EFAV: espectro facio aurículo vertebral. CIV: comunicación interventricular. AI: aurícula izquierda. PCA: persistencia del conducto arterioso. PH: paladar hendido. Entre paréntesis se especifica el número de casos con la misma patología. *Las causas de estas muertes fetales fueron: síndrome de transfusión feto-feto, infección intrauterina y un caso no determinado.

De los 28 embarazos dobles logrados por TRA se observaron defectos congénitos de forma discordante en tres casos (10.7%), dos pacientes presentaron complicaciones propias de gemelos (RCIU) y una deformación (hiperlaxitud articular). En los siete embarazos triples obtenidos por TRA, cuatro (57%) presentaron un defecto mayor (síndrome de Walker-Warburg, síndrome de Goldenhar, RCIU y síndrome de Down), y un defecto menor (nevo de Ito).

Se presentó discordancia en la presencia de defectos en 30 (53.5%) de los embarazos dobles y 11 (55%) de los triples. En 2/8 (25%) de los embarazos dobles monocoriales biamnióticos se observó discordancia en la gravedad del cuadro clínico. En los *cuadros III, IV y V* se describe la discordancia observada entre los gemelos dobles y en el *cuadro VI* la discordancia entre los gemelos triples.

DISCUSIÓN

Diversos estudios reportan que la frecuencia de defectos congénitos en recién nacidos de embarazos múltiples es aproximadamente del 9%.³ Su fisiopatología es diferente en relación con los embarazos únicos ya que intervienen procesos vasculares y me-

cánicos en su formación.² En este estudio se solicitó valoración en 81 casos por genética por sospecha de defectos congénitos, lo que corresponde al 13% de la población de embarazos gemelares. Este mayor porcentaje puede deberse a que nuestro hospital es un centro de referencia para embarazo de alto riesgo.

Las complicaciones maternas se presentan con mayor frecuencia en los embarazos múltiples.⁸ En este estudio, se diagnosticó preeclampsia severa en cinco pacientes, lo cual se ha reportado hasta 10 veces más en gestaciones múltiples. El diagnóstico preconcepcional más frecuente fue el de infertilidad, observado en el 6.6% de nuestros casos. En 21.3 y 71.3% de los embarazos dobles y triples, respectivamente, se utilizaron TRA.

El 50% de los gemelos nacen de forma prematura;⁶ en este estudio observamos una mayor cantidad de recién nacidos pretérmino; esto se puede explicar por la presencia de defectos congénitos en alguno de los gemelos.

Los defectos congénitos que se observaron en este estudio son similares a los descritos en otras regiones del mundo;^{3,4} éstos se presentan con mayor frecuencia en los embarazos monocoriales.³ Llama la atención que, en este estudio, no observamos diferencia en la frecuencia de defectos congénitos en embarazos dobles de acuerdo a la corionicidad.

Cuadro II. Clasificación de los defectos congénitos según la corionicidad en recién nacidos de embarazos triples.

| Corionicidad | Deformación | Mayor | | | Menor | Sanos |
|-----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|--|-------|
| | | Malformación | Síndrome | Propia de gemelos | | |
| Tricorial triamniótica (15) | 0 | 0 | Goldenhar Walker-Warburg Down | RCIU | Manchas mongólicas múltiples Nevo de Ito Hiperelasticidad cutánea y articular | 8 |
| Bicorial biamniótica (2) | 0 | 0 | 0 | Tóraco- onfalópagos | 0 | 1 |
| Monocorial triamniótica (3) | Dolicocefalia, retromicrognatia | CIV, dilatación de AI, con RCIU | 0 | RCIU | 0 | 0 |
| Total 20 | 1 | 1 | 3 | 3 | 3 | 9 |

CIV: comunicación interventricular. AI: aurícula izquierda. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.

Cuadro III. Descripción de la discordancia en embarazos dobles bicoriales biamnióticos.

| Embarazo | Corionicidad | Defecto congénito (gemelo A) | Gemelo B | Discordancia |
|----------|----------------------|--|-----------------------------------|--------------|
| 1 | Bicorial biamniótico | RCIU, hemangioma en 3er dedo mano derecha. CIV. Interrupción arco aórtico. Microtia I (malformación) | Hemangioma rótula derecha (menor) | Fenotipo |
| 2 | | Espectro facio-aurículo-vertebral (síndrome) | Sano | Fenotipo |
| 3 | | Displasia de cadera (deformación) | Síndrome de Down | Fenotipo |
| 4 | | Microtia III derecha (malformación) | Sano | Fenotipo |
| 5 | | Hiperlaxitud articular (deformación) | Sano | Fenotipo |
| 6 | | Síndrome de Holt Oram | Sano | Fenotipo |
| 7 | | RCIU (propia de gemelos) | Sano | Fenotipo |
| 8 | | Calcificaciones en tálamos y cuerpo estriado (disrupción) | Microcefalia (disrupción) | Fenotipo |
| 9 | | RCIU (propia de gemelos) | Sano | Fenotipo |
| 10 | | Agenesia renal derecha, insuficiencia tricuspídea (disrupción) | Sano | Fenotipo |
| 11 | | RCIU (propia de gemelos) | Sano | Fenotipo |
| 12 | | Síndrome de Down | Sano | Fenotipo |
| 13 | | Poliquistosis renal, dismorfias faciales, RCIU (malformación) | Sano | Fenotipo |

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. CIV: comunicación interventricular.

Cuadro IV. Descripción de la discordancia entre los defectos congénitos en embarazos dobles monocoriales biamnióticos.

| Embarazo | Corionicidad | Defecto congénito (gemelo A) | Gemelo B | Discordancia |
|----------|------------------------|---|--|--------------|
| 1 | Monocorial biamniótico | Muerte fetal por síndrome transfusión feto-feto (propia de gemelos) | Sano | Gravedad |
| 2 | | Muerte fetal no especificada (propia de gemelos) | RCIU (propia de gemelos) | Gravedad |
| 3 | | Muerte fetal por infección intrauterina | RCIU, plagiocefalia (deformación) | Fenotipo |
| 4 | | Quiste paraventricular izquierdo (disrupción) | Sano | Fenotipo |
| 5 | | Quistes intraventriculares derechos (disrupción) | Sano | Fenotipo |
| 6 | | Cardiopatía congénita (malformación) | Sano | Fenotipo |
| 7 | | RCIU (propia de gemelos) | CIV, coartación aórtica (malformación) | Fenotipo |
| 8 | | Quiste intraventricular derecho (disrupción) | Criptorquidia derecha (menor) | Fenotipo |

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. CIV: comunicación interventricular.

En este estudio encontramos una gran variedad de defectos congénitos; aquellos considerados como complicaciones propias de gemelos fueron los más frecuentes. El 12.5% de los pacientes presentó RCIU, alteración reportada en 12 a 25% de los embarazos monocoriales. Se ha propuesto que ocurre por una distribución no equitativa del área placentaria, una o varias comunicaciones arteria-arteria de gran tamaño o una inserción cercana de los cordones umbilicales.¹³

Dentro de este grupo de anomalías observamos la presencia de un par de gemelos unidos, los cuales tienen una prevalencia de 1 en 50,000 a 100,000 nacimientos. Llama la atención que esta alteración se observó en un embarazo triple; se ha descrito que la mitad de los embarazos triples espontáneos tienen un par de gemelos monocigotos.¹⁴⁻¹⁷ Además, observamos dos gemelos con acardia, la cual es una malformación compleja caracterizada por la ausencia o hipoplasia del corazón con un sistema vascular conservado,¹⁶ y que tiene una prevalencia de 1 en 35,000 nacimientos.¹⁷

El segundo grupo de defectos correspondió a las malformaciones, observándose tres pacientes con cardiopatía. Aunque no hay una etiología clara, se han propuesto como causales: anastomosis vasculares entre los gemelos, alteraciones en la placentación y una regulación anormal de factores de angiogénesis.¹⁸

Es importante señalar que en embarazos gemelares los defectos congénitos como malformación, disrupción y deformación se sobrelapan, por lo que el cuadro clínico es muy variado y en algunos casos fue difícil establecer el origen de los mismos.

Se realizó el diagnóstico clínico y citogenético de diferentes síndromes genéticos en los pacientes, los cuales no tienen relación con la gemelaridad.

Llama la atención que tres de los gemelos monocoriales biamnióticos presentaron quistes intraventriculares; esta alteración se considera como disruptiva y se ha asociado a la presencia de una sola placenta.¹⁹ Así mismo, en este grupo se presentaron tres muertes fetales de uno de los gemelos, las cuales tuvieron diferente origen; esta complicación se presenta en el 0.5 al 6.8% de los embarazos gemelares.²⁰ El principal defecto congénito asociado a la muerte de uno de los gemelos es el desarrollo de quistes porencéfalicos, no observado en nuestros casos. En los embarazos gemelares monocoriales monoamnióticos los defectos congénitos más observados fueron las malformaciones.

No observamos diferencia en la presencia de defectos en los embarazos espontáneos en comparación con los concebidos por TRA; algunos estudios, refieren una mayor frecuencia de alteraciones de la impronta en recién nacidos con TRA; en este estudio estas alteraciones no se pueden descartar ya que no se realizó seguimiento de los pacientes.

El mayor número de recién nacidos sanos se observó en los embarazos en los que el feto tenía su propia placenta, por lo que la placentación juega un papel crucial en el desarrollo de defectos congénitos en las gestaciones múltiples.

En este estudio, observamos un número importante de alteraciones en la pigmentación de la piel. Se ha propuesto que en la interfase entre piel normal y la mancha/hemangioma exista otra población celular; es decir, que haya un mosaico. Este fenómeno por sí mismo puede ser el responsable, o bien, una huella del fenómeno de gemelaridad, pues se ha descrito que para los gemelos monocoriales biamnióticos la gemelaridad ocurre a los 4-9 días postconcepción; esto implica la presencia de un evento postcigótico que conduce a la manifestación de manchas en uno de los gemelos, justo después del proceso de partición del embrión. Esto no descarta la posibilidad de una distribución asimétrica de las dos líneas celulares (mutada y normal) entre los dos macizos celulares internos.²¹

Llama la atención que de los nueve defectos unilaterales mayores o menores, ocho sean del lado derecho; sin embargo, no hay reportes previos que describan si hay preferencia respecto a la lateralidad de éstos.

Se observó discordancia en todos los gemelos dobles y triples analizados, ya sea en el fenotipo o en la gravedad de las manifestaciones clínicas. Nuevamente la placentación tiene una relación con la proporción de nacidos sanos o con defectos, presentándose más discordancia en los casos monocoriales. Los gemelos monocoriales muestran con mayor frecuencia discordancia en cuanto a anomalías; de hecho se considera que llegan a ser concordantes únicamente el 9 a 18% de los casos.²² Varios procesos que tienen lugar durante la división de un óvulo fertilizado pueden predisponer al desarrollo de una anomalía congénita. Algunos de estos defectos congénitos pueden ser originados mediante: mecanismos embólicos, eventos isquémicos e inestabilidad hemodinámica, que pueden explicar algunas anomalías cerebrales como

Cuadro V. Descripción de la discordancia en embarazos dobles monocoriales monoamnióticos.

| Embarazo | Corionicidad | Defecto congénito (gemelo A) | Gemelo B | Discordancia |
|----------|--------------------------|---|-------------------------|--------------|
| 1 | Monocorial monoamniótico | Acardia (propia de gemelos) | Sano | Fenotipo |
| 2 | | Onfalocele (malformación) | Sano | Fenotipo |
| 3 | | Cordón umbilical corto (disrupción) | Sano | Fenotipo |
| 4 | | Acardia (propia de gemelos) | Sano | Fenotipo |
| 5 | | Onfalocele, hernias inguinales (malformación) | Hernia inguinal (menor) | Fenotipo |
| 6 | | PCA, dilatación AI, RCIU, hipertrofia de clítoris, hernia umbilical (malformación) | Sano | Fenotipo |
| 7 | | Cráneorraquisquis hasta región lumbar, PH central, ausencia pulgar izquierdo, muñeca con desviación radial (malformación) | Sano | Fenotipo |

PCA: persistencia del conducto arterioso. AI: aurícula izquierda. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. PH: paladar hendido.

Cuadro VI. Descripción y discordancia de los defectos congénitos en embarazos triples.

| Embarazo | Corionicidad | Defecto congénito (trillizo A) | Trillizo B | Trillizo C | Discordancia |
|----------|-------------------------|---|--------------------------|--|--------------|
| 1 | Tricorial triamniótico | Síndrome de Down | Sano | Sano | Fenotipo |
| 2 | | RCIU (propia de gemelos) | Síndrome Walker-Warburg | Sano | Fenotipo |
| 3 | | Síndrome de Goldenhar | Sano | Sano | Fenotipo |
| 4 | | Manchas mongólicas múltiples (menor) | Sano | Hiperelasticidad cutánea y articular (menor) | Fenotipo |
| 5 | Bicorial biamniótico | Nevo de Ito (menor) | Sano | Sano | Fenotipo |
| 6 | | Toracoonfalópagos (propia de gemelos) | Sano | - | Fenotipo |
| 7 | Monocorial triamniótico | Dolicocefalia, retromicrognatia (deformación) | RCIU (propia de gemelos) | RCIU, comunicación interventricular, dilatación de aurícula izquierda (malformación) | Fenotipo |

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. LPH: labio y paladar hendidos.

microcefalia, atrofia cortical, polimicrogiria y quistes intraventriculares. Reportes de otras anomalías incluyen a otros órganos, como atresias intestinales, necrosis de la corteza renal, agenesia renal y estenosis valvular cardíaca.^{23,24}

Los gemelos requieren una estrecha vigilancia prenatal desde el primer trimestre del embarazo, deben ser abordados en un centro hospitalario de tercer nivel para conseguir una atención integral y tener un diagnóstico que permita establecer un manejo y un pronóstico en los casos con defectos congénitos, además de la correcta asesoría genética a la pareja y su familia.²⁵ El asesoramiento genético tiene su base en la cigosidad y del tipo de defecto congénito encontrado, la revisión de ambos gemelos es importante por la discordancia en gravedad que se pueda presentar, y actualmente se recomienda realizar pruebas de cigosidad en todos los gemelos en quienes se sospeche alguna alteración.⁹

REFERENCIAS

- Departamento de Estadística y Metas Institucionales, Instituto Nacional de Perinatología. 2011.
- Conner C, Campbell DM. Perinatal mortality and chorionicity in twins. *Fetal Matern Med Rev* 2003; 14: 119-43.
- Weber MA, Sebire NJ. Genetics and developmental pathology of twinning. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 313-8.
- Li SJ, Ford N, Meister K, Bodurtha J. Increased risk of birth defects among children from multiple births. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 879-85.
- Gedikbasi A, Akyol A, Yildirim G, Ekiz A, Gul A, Ceylan Y. Twin pregnancies complicated by a single malformed fetus: chorionicity, outcome and management. *Twin Res Human Genet* 2010; 13: 501-7.
- Gul A, Cebeci A, Aslan H, Polat I, Sozen I, Ceylan Y. Perinatal outcomes of twin pregnancies discordant for major fetal anomalies. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20: 244-8.
- Savvidou MD, Karanastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicolaidis KH. Twin chorionicity and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 18: 228-31.
- Torres-Torres C, Pérez-Borbón G, Benavides-Serralde JA, Guzmán-Huerta ME, Hernández-Andrade E. Prevalencia y complicaciones del embarazo gemelar monocorial biamniótico. *Ginecol Obstet Mex* 2010; 78: 181-6.
- Machin G. Non-identical monozygotic twins, intermediate twin types, zygosity testing, and the non-random nature of monozygotic twinning: a review. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2009; 151C: 110-7.
- Stevenson-Hall. Human malformation and related anomalies. 2a edición. Oxford University Press. 2006: 1377-411.
- Hall JG. Twinning [review]. *Lancet* 2003; 362: 735-3.
- Normas y procedimientos de Neonatología. Instituto Nacional de Perinatología. 2009: 16-7.
- Lewi L, Cannie M, Blickstein I et al. Placental sharing, birth weight discordance, and vascular anastomoses in monozygotic diamniotic twin placentas. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 587.e1-8.
- Guilherme R, Drunat S, Delezoide AL, Oury JF, Luton D. Zygosity and chorionicity in triplet pregnancies: New data. *Hum Reprod* 2009; 24:100-5.
- Mutchinick OM, Luna-Muñoz L, Amar E, Bakker MK, Clementi M, Cocchi G et al. Conjoined twins: A world wide collaborative epidemiological study of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011; 157: 274-87.
- Segal NL. Rare conjoined twins/twin research reviews/twins in the news. *Res Hum Genet* 2011; 14: 490-93.
- Carlson BM. Embriología humana y biología del desarrollo. 4ª Edición. Elsevier Mosby. 2009: 43-63.
- Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP. Prevalence of congenital heart defects in monozygotic/diamniotic twin gestations a systematic literature review. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 1491-8.
- Corral E, Malinger G, Sepúlveda W. Lesiones pseudoquísticas cerebrales: Diagnóstico diferencial prenatal de esquizencefalía-porencefalía. *Rev Chil Ultrasonog* 2009; 12: 18-22.
- Guías Clínicas de atención de las principales morbilidades obstétricas en el segundo nivel, El Salvador, Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), Fondo de Población de Naciones Unidas (UNFPA), 2005: 43-50.
- Shur N. The genetics of twinning: from splitting eggs to braking paradigms. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2009; 151C: 105-9.
- Singh SM, Murphy B, O'Reilly R. Epigenetic contributors to the discordance of monozygotic twins. *Clin Genet* 2002; 62: 97-103.
- Pharoah PO. Causal hypothesis for some congenital anomalies. *Twin Res Hum Genet* 2005; 8: 543-50.
- Gringras P, Chen W. Mechanisms for differences in monozygotic twins. *Hum Dev* 2001; 64: 105-17.
- O'Brien BM. MFM/Geneticist view on prenatal management of twins. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2009; 151C: 155-61.

Correspondencia:

Dra. Mónica Aguinaga-Ríos
Montes Urales Núm. 800.
Col. Lomas Virreyes. Departamento de Genética,
2º piso Torre de Investigación.
México D.F. 11000.
Teléfono: 5520 9900, Ext. 316
Correo electrónico: aguinagamonica09@gmail.com